

НАУКА И ПРАКТИКА

© Степенко А.В., 2020



Причины и последствия несвоевременной вакцинации против коклюшной инфекции в Российской Федерации

Ломоносова А.В.✉

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия

Введение. Одной из причин роста заболевания коклюшем в Российской Федерации при повсеместном охвате профилактическими прививками более 95% населения является большое количество необоснованных медицинских отводов и отказов родителей и, как следствие, несвоевременное проведение профилактических прививок против коклюшной инфекции.

Материалы и методы. Проанализировано 5101 экстренное извещение о подозрении на заболевание коклюшем у детей до 17 лет в Москве в 2012–2017 гг. и 300 историй развития детей в возрасте до 14 лет в двух поликлиниках. Проведено исследование «случай–контроль» для оценки связи между заболеванием коклюшем и нарушениями в схеме иммунизации.

Результаты. Выявлено, что уровень своевременного проведения иммунизации против коклюша не превышал 5%. Среди причин несвоевременной вакцинации преобладают медицинские отводы (20%) и отказы родителей (45%). В структуре медицинских отводов основными причинами являются перинатальная энцефалопатия, врожденные пороки сердца, дисбактериоз кишечника, аллергические заболевания, анемия и некоторые хронические заболевания.

Обсуждение. Основным принципом для формирования полноценного защитного иммунитета от коклюшной инфекции является введение обязательного полного первичного курса вакцинации от коклюша с завершением 3 прививок в возрасте 10–12 мес и обязательный контроль за своевременным получением бустерной дозы не позже достижения ребенком 2 лет. Кроме того, необходимо введение дополнительных бустерных доз вакцины от коклюша в возрасте 6–7 и 12–14 лет, вакцинации взрослых каждые 10 лет. Целесообразно рассмотреть возможность введения вакцинации будущих матерей в каждую беременность на сроке 27–36 нед, вакцинации медицинского персонала и сотрудников, предоставляющих услуги по уходу за детьми.

Ключевые слова: коклюш; своевременность вакцинации; прививочный анамнез; медицинские отводы; отказ от вакцинации; исследование «случай–контроль».

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ломоносова А.В. Причины и последствия несвоевременной вакцинации против коклюшной инфекции в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2020; 97(5): 492–502.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>

Поступила 05.05.2020

Принята в печать 26.06.2020

Causes and consequences of delayed vaccination against pertussis infection in the Russian Federation

Alena V. Lomonosova✉

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia

Introduction. One of the reasons for the increase of pertussis in the Russian Federation on the background of the widespread coverage of prophylactic vaccinations of more than 95% is a large number of unreasonable medical recusals and parental refusals and, as a result, untimely prophylactic vaccinations against pertussis infection.

Materials and methods. We analyzed 5101 emergency notifications for pertussis in children under 17 years of age in Moscow in 2012–2017 and 300 child development histories for children under 14 years of age in two clinics in Moscow. A case-control study was conducted to assess the relationship between pertussis and the presence of deviations in the immunization schedule.

Results. It was found that the level of timely immunization against pertussis did not exceed 5%. Medical (20%) and parental refusals (45%) prevail among the reasons for delayed vaccination. In the structure of medical exemption, the main causes are perinatal encephalopathy, congenital heart defects, intestinal dysbiosis, allergic diseases, anemia and some chronic diseases.

Discussion. The main principle for the formation of a full protective immunity from pertussis infection is the mandatory administration of a full primary course of vaccination against pertussis, with the completion of three vaccinations at the age of 10–12 months and mandatory control over the timely receipt of a booster dose no later than the child reaches two years of age. In addition, it is necessary to introduce additional booster doses of pertussis vaccine at the age of 6–7 years, 12–14 years, vaccination of adults every 10 years, as well as consider the introduction of vaccination of expectant mothers in each pregnancy at 27–36 weeks, vaccination for medical personnel and employees who provide child care services.

Keywords: *pertussis; timely vaccination; vaccination history; medical exemption; refusal of vaccination; case-control study.*

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Lomonosova A.V. Causes and consequences of delayed vaccination against pertussis infection in the Russian Federation. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2020; 97(5): 492–502. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>

Received 5 May 2020

Accepted 26 June 2020

Введение

Во многих странах мира, несмотря на высокие охваты специфической вакцинацией, регистрируется подъем заболеваемости коклюшной инфекцией. Представленные ВОЗ статистические данные свидетельствуют, что в 2018 г. в мире было зарегистрировано 151 074 случая коклюша, что на 5% больше, чем в 2017 г., при этом значительно увеличилось число случаев заболевания среди полностью вакцинированных детей и подростков¹. Возможные объяснения этому включают ослабление иммунитета как после вакцинации, так и после перенесенного заболевания, повышение осведомленности клиницистов, а также появление более чувствительных методов лабораторной диагностики.

Однако в исследовании, моделирующем заболеваемость коклюшем в мире и смертность от него, было установлено, что реально в мире насчитывается 24,1 млн случаев коклюша и 160 700 смертей среди детей в возрасте до 5 лет ежегодно (предполагаемое число случаев заболевания находится в диапазоне 7–40 млн, а летальных исходов — 38–670 тыс.). По оценкам авторов, 5,1 млн (21%) предполагаемых случаев заболевания и 85 900 (53%) случаев смерти от коклюша произошли у детей в возрасте до 1 года [1].

В настоящее время в России коклюш остается плохо контролируемым вакцинно-предотвратимым

заболеванием, несмотря на эффективную вакцину и высокие показатели охвата первичными сериями иммунизации. С 2005 г. в целом по Российской Федерации, а с 2012 г. повсеместно во всех регионах страны поддерживается необходимый уровень охвата профилактическими прививками от коклюша, стабильно превышающий 95% [2].

На фоне массовой иммунизации болезнь протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями у значительной части лиц, особенно у подростков и взрослых, а также у детей 4–6 лет, не имеющих достаточно высокий уровень поствакцинального иммунитета, что связано с нарушением схемы вакцинации [3]. При этом, по статистике, более чем в 80% случаев коклюш детям первого года жизни передается в семейных очагах, где основным источником инфекции являются родители, старшие братья и сестры, близкие родственники, а также сотрудники медицинских организаций [4–6].

Хотя дети до 1 года имеют существенно более высокие показатели заболеваемости коклюшем по сравнению с другими возрастными группами, данные национальной системы эпидемиологического надзора за подлежащими регистрации заболеваниями отражают недавнее увеличение числа зарегистрированных случаев коклюша среди детей 7–14 лет [7]. В 2019 г. эта возрастная группа имела вторую по уровню заболеваемости коклюшем в Российской Федерации. По сравнению с 2018 г. в 2 раза увеличилась доля заболевших коклюшем взрослых. В связи с изменением эпидемиологической ситуации возникают важные вопросы о возможном ос-

¹ WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis. Available at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en (accessed 02.05.2020).

лаблени защиты, полученной от детской серии коклюшной вакцинации.

Обеспокоенность по поводу роста числа случаев заболевания коклюшем в России в целом и в Москве в частности и растущего бремени коклюша среди детей в возрасте 7–14 лет, подростков и взрослых побудила провести оценку качества вакцинации против коклюша в детском возрасте. Основная цель исследования заключалась в оценке связи между заболеванием коклюшем у привитых детей до 6 лет и наличием нарушений в схеме иммунизации, в частности нарушений сроков начала вакцинации, введения последующих доз и интервалов между введением прививок.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости коклюшем по России в целом и в Москве: проанализировано распределение заболеваемости населения по возрастным группам и оценен удельный вес каждой возрастной группы в структуре заболеваемости. Выборка данных проводилась из формы федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (№ 2) за 2012–2019 гг.

Для оценки охвата и своевременности вакцинации от коклюша детского населения в России в 2012–2019 гг. использовались данные из форм федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (№ 5) и «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (№ 6) за 2012–2019 гг.

Проанализированы своевременность и полнота вакцинации от коклюша, выявлены причины отсутствия вакцинации у заболевших коклюшем детей до 17 лет. Для решения этой задачи было рассмотрено 5101 экстренное извещение о подозрении на заболевание коклюшем в Москве в 2012–2017 гг.

По материалам 300 историй развития ребенка (форма № 112/у) и 300 карт профилактических прививок (форма № 063/у) детей в возрасте до 14 лет проведена оценка полноты и своевременности охвата детей прививками в условиях двух амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы (ЦАО и СЗАО), а также проанализированы причины отсутствия прививок и нарушения сроков начала и продолжения вакцинации, переносимость вакцинации (наличие поствакцинальных реакций).

Изучена связь между заболеванием коклюшем и наличием нарушений в схеме иммунизации, в частности нарушений сроков начала вакцинации, введения последующих доз и интервалов между введением прививок с помощью наблюдательно-аналитического эпидемиологического исследования с применением метода «случай–контроль». Исследование проводилось в г. Москве, который

был выбран с учетом показателей заболеваемости коклюшем среди всех групп населения, превышающих средние по России.

Размер выборки рассчитан на основе статистической мощности: необходимое минимальное количество участников для уровня доверия 95% — 384. Все случаи основной группы ($n = 245$) были подтвержденными случаями коклюша среди детей в возрасте от 3 мес до 6 лет, зарегистрированными в Москве с 2012 по 2017 г.; контрольной группой ($n = 238$) были дети, не болевшие коклюшем, в той же возрастной группе, которые прикреплены для медицинского обслуживания в двух поликлиниках Москвы. Истории прививок были получены из экстренных извещений о подозрении на заболевание (форма № 058/у) и из медицинских карт развития ребенка (форма № 112/у) для контрольной группы.

Общее количество полученных доз вакцин от коклюша определяли для каждого ребенка. С учетом времени, необходимого для получения иммунного ответа после вакцинации, дозы, полученные менее чем за 2 нед до начала болезни, не были включены в окончательный подсчет доз. Для нашего анализа дозы рассматривались как полученные по графику, если 1-я вакцина была введена в интервале 3–4 мес, 2-я — 4,5–5,5 мес, 3-я — 6–7 мес, а ревакцинация — не позднее 18–19 мес. Участники считались не вакцинированными против коклюша, если экстренное извещение или медицинская карта включали отказы родителей, медицинские отводы или другие документированные сведения о невакцинированном статусе. Лица, не имеющие подтверждений или записей о вакцинации, исключались из анализа.

Время, прошедшее с момента введения предыдущей дозы, а также время сдвига вакцинации от даты, рекомендованной Национальным календарем профилактических прививок (НКПП), рассчитывали для каждого ребенка в днях. Связь между заболеванием коклюшем и нарушениями срока начала соответствующих возрасту прививок в днях оценивали путем определения отношения шансов в интервалах: сдвиги до 30 дней (норма), 31–60, 61–90, 91–120, 121–150, 151–180, 181–365, более 365 дней. Нарушения интервалов между вакцинациями были поделены на страты: до 45 дней (норма), 46–60, 61–75, 76–90, 91–180, 181–365, более 365 дней для интервалов между 1-й и 2-й вакцинацией и между 2-й и 3-й дозами. Для оценки нарушений интервалов между 3-й вакцинацией и ревакцинирующей дозой применялись интервалы: до 365 дней (норма), 366–455, 456–545, 546–635, 636–730, более 731 дня.

В целом из анализа был исключен 1741 случай (34,1%) и 62 контрольных случая (20,7%); 1593 участника не получали вакцин против коклюша.

В работе использованы эпидемиологический и статистические методы исследования. Все статистические анализы проводились в программном

обеспечении R версии 3.6.3. Достоверность различий показателей заболеваемости оценивали с помощью доверительных интервалов. Уровень значимости полученных данных определяли с помощью расчета критерия t , достоверность критерия t — по таблице Стьюдента. Статистическое сравнение демографических характеристик между заболевшими коклюшем и контрольной группой, а также вакцинированными и невакцинированными участниками проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 и уровня значимости $p < 0,001$; точный критерий Фишера применяли для сравнения клеток с менее чем 5 наблюдениями.

Результаты

Эпидемиологические особенности и многообразие клинических форм коклюшной инфекции дают основания считать, что ведущая роль в борьбе с распространением коклюша принадлежит вакцинации с широким охватом различных групп населения, но прежде всего своевременной вакцинации детей первого года жизни.

Несмотря на высокий охват профилактическими прививками в России заболеваемость коклюшем растет, и в 2019 г. было зарегистрировано 14 407 случаев заболевания, а показатель заболеваемости коклюшем более чем в 2 раза превысил средний показатель заболеваемости за последние 15 лет (рис. 1). При этом наблюдаются высокие уровни заболеваемости коклюшем среди всех возрастных групп населения.

Результаты анализа возрастной структуры заболевших коклюшем в Москве аналогичны с полу-

ченными данными по России, с тем исключением, что показатели заболеваемости в мегаполисе значительно выше. Самые высокие показатели заболеваемости в Москве в 2012–2019 гг. выявлены в группе детей до 1 года, в возрастных группах 1–2, 3–6 и 7–14 лет заболеваемость находится на одном уровне и в разы ниже, чем у детей первого года жизни (рис. 2). На фоне этого при анализе распределения зарегистрированных случаев коклюша по возрасту обнаружено, что более 35% случаев были выявлены у школьников 7–14 лет. Особенно озабоченность вызывает увеличение числа случаев заболевания среди полностью вакцинированных детей и подростков.

При этом при анализе данных формы № 6 выявлено, что в первое полугодие жизни вакцинированы от коклюша только 0,7% детей в 2017–2018 гг. и 0,8% в 2019 г. На первом году жизни своевременно вакцинированы в 2014–2019 гг. менее 50% детей, а необходимый уровень более 95% в некоторых регионах не достигается даже к 2 годам. Так же ситуация обстоит и с охватом ревакцинацией от коклюша детей 2 лет.

Для оценки своевременности вакцинации проанализированы сроки проведения профилактических прививок у всех заболевших коклюшем детей до 17 лет в Москве в 2012–2017 гг. (табл. 1).

Зачастую было невозможно оценить вакцинацию заболевшего коклюшем ребенка в связи с высокой долей случаев с неизвестным статусом вакцинации (34%). Практически все дети с известным прививочным анамнезом и с зафиксированным случаем коклюша в Москве в 2012–2017 гг. (4821 ребе-



Рис. 1. Заболеваемость коклюшем на 100 тыс. населения и охват прививками от коклюша (%) в России в 2000–2019 гг.

Fig. 1. Pertussis incidence per 100,000 population and pertussis vaccination coverage (%) in the Russian Federation from 2000 to 2019.



Рис. 2. Заболееваемость коклюшем у детей до 17 лет в г. Москве в 2012–2019 гг. (в расчете на 100 тыс. населения).
Fig. 2. Pertussis incidence in children under 18 years of age in Moscow from 2012 to 2019 (per 100,000 population).

нок, или 95%) были вакцинированы с нарушением схемы проведения профилактических прививок, что подтверждает наличие проблемы с охватом иммунизацией среди детей младшего возраста.

Как видно из представленных данных, в большинстве случаев иммунизация проходит с нарушением графика, что связано с медицинскими отводами и отказами родителей от вакцинации. Выявлено, что среди заболевших коклюшем своевременно начат курс вакцинации в 3 мес только 1 ребенку, при этом 261 ребенок (5% от числа заболевших коклюшем детей) не достиг возраста начала вакцинации. Ни одному ребенку в возрасте 6 мес не были введены 3 дозы вакцины от коклюша, по достижении указанного возраста только 7 и 3 детям проведена однократная и двукратная вакцинация соответственно. Менее 3% детей до года имели в анамнезе хотя бы 1 вакцинирующую дозу от коклюша, и только 18 (2,5%) детей в возрасте 2 лет получили полный курс вакцинации с соответствующей ревакцинирующей дозой.

Для группы 3–6 лет каждый третий случай приходится на привитого ребенка, среди детей 7–14 лет доля полностью привитых оказалась близкой к 50%, а среди заболевших коклюшем подростков 15–17 лет получили полный вакцинальный комплекс (3 прививки + ревакцинация) более 60% детей. Именно поэтому детям 6–7 лет и подросткам в возрасте 14 лет необходима дополнительная ревакцинация от коклюша.

Четверть заболевших коклюшем детей не имели в анамнезе ни одной прививки от коклюша. По анализу экстренных извещений, среди общего числа невакцинированных и переболевших коклюшем пациентов не были привиты по причине отказа родителей 565 (45%) детей, причем наибольшее число отказов наблюдается в группах детей 3–6 и 7–14 лет. Значимую долю среди причин отсутствия вакцинации занимают медицинские отводы (20%).

Для оценки эффективности мероприятий по иммунопрофилактике в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней» был проведен анализ карт ребенка в 2 медицинских организациях Москвы: 158 карт ребенка из поликлиники Центрального административного округа (2009–2017 г.р.) и 142 карты ребенка из поликлиники Северо-Западного административного округа (2005–2016 г.р.). Возраст детей колебался от 0 до 14 лет, 5 детей не достигли возраста начала иммунизации.

Выявлено, что основная причина несвоевременной вакцинации — временные медицинские отводы, которые были зарегистрированы более чем в половине случаев. В поликлинике ЦАО большую долю среди медицинских отводов от вакцинации занимают отводы по причине ОРЗ/ОРВИ (диагноз присутствует в 33% карт детей с медицинскими отводами), открытого овального окна (28%), дисбактериоза кишечника (20%), дакриоцистита (15%), вегетососудистой дистонии (15%), аллергического дерматита (14%), инфекции мочевыводящих путей (14%) и других состояний — лактазной недостаточности (11%), синдрома мышечной дистонии (6%), задержки психомоторного развития (6%), недоношенности (3%), конъюнктивита, грыжи, оперативных вмешательств различной этиологии, анемии, вульвовагинита.

Второй по значимости причиной несвоевременной вакцинации были отказы родителей (выявлено 26 отказов, 19%), третьей — несвоевременная явка на прививку (8 случаев, 6%). В 12 амбулаторных картах данные о причинах несвоевременной вакцинации отсутствовали, в том числе в 5 — в связи с наблюдением в частных медицинских центрах, в 2 — в связи с переездом.

Среди медицинских противопоказаний к вакцинации в поликлинике СЗАО наиболее часто встречались ОРЗ/ОРВИ (19%), сопутствующая ал-

Таблица 1. Возрастной состав и прививочный анамнез детей с подтвержденной коклюшной инфекцией в Москве в 2012–2017 гг.
Table 1. Age structure and vaccination history of children with confirmed pertussis infection in Moscow in 2012–2017

Возрастная группа Age group	1 доза АКДС/АаКДС 1 dose of DTwP/DTaP	2 дозы АКДС/АаКДС 2 doses of DTwP/DTaP	3 дозы АКДС/АаКДС 3 doses of DTwP/DTaP	RV АКДС/ АаКДС RV DTwP/ DTaP	Неизвестное число доз АКДС/АаКДС Unknown number doses DTwP/DTaP	Нет данных о вакци- нации No data on vaccination	Не достиг возраста вакцинации Not reached the age of vaccination	Медицинский отвод от вакцинации Medical exemption from vaccination	Отказ ро- дителей от вакцинации Refusal of parents from vaccination	Причина отсут- ствия вакцина- ции неизвестна Reason for the lack of vaccination is unknown	Итого Total
0–3 мес / months	1	–	–	–	0	97	261	4	10	69	442
4–6 мес / months	7	3	0	–	9	193	–	41	18	56	327
7–12 мес / months	12	7	2	–	8	205	–	35	44	50	363
1–2 года / years	21	7	46	18	28	330	–	57	141	77	725
3–6 лет / years	31	10	30	291	42	336	–	46	194	74	1054
7–14 лет / years	46	13	54	867	174	513	–	71	151	114	2003
15–17 лет / years	1	1	11	59	30	67	–	4	7	7	187
Всего / Total	119	41	143	1235	291	1741	261	258	565	447	5101

лергическая патология (бронхиальная астма, пищевая аллергия) диагностирована у 5% детей; имелись указания на энцефалопатии различного генеза (4%), а также острый аденоидит, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, вентрикулопатия, синдром мышечной дистонии, анемия, черепно-мозговая травма.

При этом по результатам анализа карт в поликлинике СЗАО выявлено, что дети с такими диагнозами, как синдром мышечной дистонии ($n = 24$), атопический дерматит ($n = 6$), энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза ($n = 4$), перинатальное поражение центральной нервной системы и внутриутробная гипоксия (по 3 ребенка), задержка темпа моторного развития ($n = 2$), анемия ($n = 2$) и нейтропения ($n = 1$), не имели в анамнезе медицинских отводов по соответствующим заболеваниям, привиты в срок, без осложнений.

При сборе анамнестических данных проводился анализ переносимости проведенной вакцинации. Оценивали нежелательные явления, связанные с иммунизацией: местные реакции (болезненность, покраснение, уплотнение), общие реакции (повышение температуры, вялость, капризность, нарушение сна, снижение аппетита) в течение 3 дней с момента введения вакцины. Не зарегистрировано ни одного серьезного поствакцинального осложнения (анафилактические реакции, афебрильные судороги, коллаптоидные реакции), что могло бы потребовать отвода от выполнения последующей вакцинации или бустеризации. У 27% детей вакцинация однократно сопровождалась развитием местных или общих реакций, все поствакцинальные эффекты у привитых были легкой и умеренной степени выраженности, благополучно проходили в течение 3 сут и не требовали обращения за медицинской помощью.

Как было указано выше, самой частой причиной временного медицинского отвода от вакцинации является ОРЗ/ОРВИ, причем общее количество случаев ОРЗ/ОРВИ, приходящееся на перенос 1 дозы вакцинации у ребенка, доходило до 9. Количество часто болеющих детей до 3 лет составило 13,4%, причем 80% из них — дети до 1 года. Также выявлено, что регистрация первого в жизни ребенка случая ОРЗ/ОРВИ в среднем была в возрасте 6 мес, при этом только у 8 детей заболевание начиналось в возрасте 2 мес и младше, что подтверждает целесообразность проведения первой вакцинации от коклюша в возрасте 6 нед в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Нарушение графика иммунизации приводит к недостаточному иммунному ответу и неполноценному иммунитету к коклюшной инфекции, следствием чего является рост заболеваемости в группах, которые должны быть защищены вакцинацией. Для выявления наиболее важных для защитного им-

Таблица 2. Интервал в днях между введением вакцин от коклюша в анамнезе у детей до 6 лет в городе Москве по сравнению с интервалом, рекомендуемым НКПП

Table 2. The interval in days between the administration of pertussis vaccines in anamnesis in children under 6 years of age in Moscow compared to the interval recommended by the National calendar of preventive vaccinations

Уровень Level	V1–V2			V2–V3		Уровень Level	V3–RV		
	дни days	заболевшие diseased	здоровые no disease	заболевшие diseased	здоровые no disease		дни days	заболевшие diseased	здоровые no disease
0	0–45	19	10	27	21	0	<365	18	21
1	46–60	83	101	48	83	1	366–455	49	88
2	61–75	16	25	20	22	2	456–545	12	23
3	76–90	20	28	17	22	3	546–635	24	12
4	91–180	25	35	32	28	4	636–730	15	1
5	181–365	10	18	9	19	5	>731	4	1
6	>366	7	4	8	9		Всего Total	122	146
	Всего Total	180	221	161	204				

мунитета против коклюша нарушений было проведено исследование «случай–контроль». Все случаи ($n = 245$) были подтвержденными случаями коклюша среди детей в возрасте от 3 мес до 6 лет, зарегистрированными в Москве в 2012–2017 гг.; контрольной группой ($n = 238$) были дети, не болевшие коклюшем, той же возрастной группы, которые прикреплены для медицинского обслуживания в двух поликлиниках. Истории прививок были получены из экстренных извещений (форма № 058/у) о подозрении на заболевание коклюшем для случаев и из медицинских карт (форма № 112/у) для контрольной группы.

По результатам статистической обработки полученных данных по интервалам между введением вакцин у исследуемых групп (**табл. 2**) установлено,

что наиболее значимым для возможности заболевания коклюшем у привитого ребенка является увеличение интервала между 3-й вакцинацией от коклюша и введением бустерной дозы более чем на год (интервал между 3-й дозой и введением ревакцинирующей дозы составляет более 2 лет) — отношение шансов 17,5 [2,1; 145,3], различия достоверны с $p < 0,001$ (**табл. 3**).

Распределение участников исследования в зависимости от сдвига в днях между введением вакцин от коклюша в анамнезе и датой, рекомендуемой для введения вакцины по НКПП, представлены в **табл. 4**. По результатам статистической обработки получены отношения шансов заболеть коклюшем у детей, вакцинированных в соответствии с НКПП, в сравнении с детьми, вакцинированными

Таблица 3. Оценка возрастания риска заболевания коклюшем при увеличении временного интервала между введением противокклюшных вакцин в анамнезе у детей до 6 лет с использованием метода «случай–контроль»

Table 3. Assessment of the increase in the risk of pertussis disease with an increase in the time interval between the administration of anti-pertussis vaccines in children under 6 years of age using the «Case–Control» method

Показатель Index	V1–V2	V2–V3	V3–RV
Уровень 1 против уровня 0 Level 1 against level 0	0,43 [0,19; 0,98]	0,45 [0,23; 0,88]	0,65 [0,32; 1,34]
Уровень 2 против уровня 0 Level 2 against level 0	0,34 [0,13; 0,9]	0,71 [0,31; 1,62]	0,61 [0,24; 1,56]
Уровень 3 против уровня 0 Level 3 against level 0	0,38 [0,14; 0,98]	0,60 [0,26; 1,41]	2,33 [0,92; 5,95]
Уровень 4 против уровня 0 Level 4 against level 0	0,38 [0,15; 0,95]	0,89 [0,41; 1,91]	17,50 [2,1; 145,3]
Уровень 5 против уровня 0 Level 5 against level 0	0,29 [0,1; 0,87]	0,37 [0,14; 0,98]	4,67 [0,48; 45,62]
Уровень 6 против уровня 0 Level 6 against level 0	0,92 [0,22; 3,92]	0,69 [0,23; 2,1]	–

Таблица 4. Сдвиг в днях между введением вакцин от коклюша в анамнезе у детей до 6 лет в г. Москве и датой, рекомендуемой НКПП для введения вакцины

Table 4. Shift in days between the administration of pertussis vaccines in anamnesis in children under 6 years of age in Moscow and the date recommended for the administration of the vaccine by the National calendar of preventive vaccinations

Уровень Level	Сдвиг начала вакцинации, число дней Shift in the beginning of vaccination, number of days	V1		V2		V3		RV		Всего Total
		заболевшие diseased	здоровые no disease							
0	0–30	97	97	59	58	1	40	1	14	366
1	31–60	36	36	31	39	1	28	1	19	191
2	61–90	19	22	13	23	1	27	0	7	112
3	91–120	10	18	12	20	1	2	1	20	84
4	121–150	9	12	10	10	15	0	8	15	79
5	151–180	12	11	8	7	29	4	24	19	114
6	181–365	31	23	24	38	73	35	60	35	319
7	>365	31	19	23	26	40	38	29	17	223
	Всего Total	245	238	180	221	161	174	124	146	1489

ми с нарушением графика, индивидуально по каждому временному диапазону (табл. 5). Выявлено, что наибольшую значимость для вероятности заболеть коклюшем имеет сдвиг в сроках введения 3-й вакцины и ревакцинирующей дозы у привитого ребенка более чем на 4 и 5 мес соответственно ($p < 0,001$).

Обсуждение

Реализацию программы массовой вакцинопрофилактики детей сдерживают ряд факторов: nascence в вакцинации детей с патологиями и сохранившееся предубеждение врачей практического звена здравоохранения к иммунопрофилактике коклюша, особенно цельноклеточными вакцинами,

Таблица 5. Оценка возрастания риска заболевания коклюшем при увеличении сдвига в днях между введением вакцин от коклюша в анамнезе у детей до 6 лет в г. Москве и датой, рекомендуемой для введения вакцины, с использованием метода «случай–контроль»

Table 5. Assessment of the increased risk of pertussis disease with an increase in the shift in days between the administration of pertussis vaccines in anamnesis in children under 6 years of age in Moscow and the date recommended for the administration of the vaccine using the «Case–Control» method

Показатель Index	V1	V2	V3	RV
Уровень 1 против уровня 0 Level 1 against level 0	1,00 [0,59; 1,79]	0,78 [0,43; 1,42]	1,43 [0,08; 23,81]	0,74 [0,04; 12,82]
Уровень 2 против уровня 0 Level 2 against level 0	0,86 [0,44; 1,7]	0,56 [0,26; 1,20]	1,48 [0,1; 29,14]	2,00 [0,11; 36,95]
Уровень 3 против уровня 0 Level 3 against level 0	0,56 [0,24; 1,27]	0,59 [0,27; 1,32]	1,82 [0,1; 30,5]	0,70 [0,04; 12,16]
Уровень 4 против уровня 0 Level 4 against level 0	0,75 [0,3; 1,86]	0,98 [0,38; 2,54]	60,00 [7,06; 509,7]	7,47 [0,82; 67,56]
Уровень 5 против уровня 0 Level 5 against level 0	1,09 [0,46; 2,59]	1,12 [0,38; 3,3]	290,00 [30,79; 2731]	17,68 [2,131; 146,7]
Уровень 6 против уровня 0 Level 6 against level 0	1,35 [0,73; 2,48]	0,62 [0,33; 1,16]	83,43 [11,1; 631,9]	24,00 [3,025; 190,4]
Уровень 7 против уровня 0 Level 7 against level 0	1,63 [0,86; 3,08]	0,87 [0,45; 1,7]	42,11 [6,8; 404]	23,88 [2,881; 198]

опасение неонатологов вводить вакцину недоношенным детям.

В настоящее время только 10% детей можно отнести к практически здоровым. Однако, помимо наличия у ребенка в анамнезе сильной реакции или поствакцинального осложнения на предыдущее введение либо непереносимости компонента вакцины, лишь ограниченное число медицинских диагнозов можно отнести к абсолютным противопоказаниям к введению цельноклеточной АКДС: прогрессирующее заболевание нервной системы и афебрильные судороги в анамнезе (указанные состояния встречаются реже, чем у 1% детей) [8].

Дети с установленным перинатальным поражением нервной системы, или с диагнозом «перинатальная энцефалопатия», зачастую получают не вполне обоснованные отводы от проведения профилактической вакцинации АКДС/АаКДС, что приводит к возникновению сравнительно широкой прослойки неиммунизированных детей, привитых в лучшем случае по «облегченной» схеме вакцинации, когда вместо АКДС использовали АДС и даже АДС-м.

Дети, родившиеся недоношенными (их число в популяции достигает 10–12%), также нередко получают отвод от АКДС-вакцинации без учета объективных обстоятельств. Но недоношенные дети наиболее подвержены инфекционным болезням: так, среди детей, болеющих коклюшем в первые месяцы жизни, риск для недоношенных составляет 1,86, инфекция у них протекает, как правило, тяжело и высока вероятность ее летального исхода [9]. Опыт вакцинации недоношенных детей, включая детей с низкой массой тела, отражен в международных рекомендациях: прививать в соответствии с паспортным возрастом, по обычным схемам в стандартных дозировках, обязательное завершение первичного курса вакцинации и контроль за получением бустерной дозы вакцины от коклюша [10].

Все существующие программы вакцинации направлены в первую очередь на защиту детей до года, у которых часто развивается тяжелая и опасная для жизни форма коклюша, но которые еще не защищены вакцинацией от коклюша в силу возраста. Несколько различных графиков соответствуют рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: 6–10–14 нед, 2–3–4 мес, 2–4–6 мес и 3–4–5 мес, которые наиболее часто используются во всем мире [11, 12]. По результатам опубликованного исследования детерминированной математической модели возрастной структуры для передачи коклюша были проанализированы уровни заболеваемости при применении четырех вышеупомянутых графиков иммунизации. Полученные результаты показали, что 6–10–14 нед — лучший вариант графика, результатом перехода на который является

примерно 36% снижения заболеваемости детей до года по сравнению с графиком 2–4–6 мес.

Для защиты детей до формирования ими иммунитета в результате первичной серии вакцинации перспективным решением является вакцинация матерей во время беременности, причем рекомендуется получать бустерную дозу во время каждой беременности. В странах, которые ввели иммунизацию матерей во время беременности, было выявлено значительное снижение показателя младенческой смертности [13–15]. Бустер следует вводить между 20 и 36 нед, хотя он может быть сделан в любое время в течение беременности. В настоящее время имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вакцинация в период 27–36 нед позволит максимизировать пассивный перенос антител к младенцу [16].

Подростки и взрослые (например, родители, братья или сестры, бабушки и дедушки, сотрудники, предоставляющие услуги по уходу за детьми и медицинский персонал, работающий с детьми), которые имеют или ожидают постоянный тесный контакт с младенцем младше 12 мес, должны получать разовую бустерную дозу для защиты от коклюша по крайней мере за 2 нед до начала тесного контакта с ребенком.

Многие стороны организации вакцинации детей в поликлиниках по-прежнему требуют совершенствования. Выявлено, что большинство детей имеют нарушенный график вакцинации. В поликлиниках ведущими причинами отклонений от НКПП в графике вакцинации в основном были отказы родителей от вакцинации, несвоевременная явка на прививку и временные медицинские отводы. Анализ причин несвоевременной иммунизации против коклюша свидетельствует о том, что нередко встречаются случаи отводов от вакцинации детей, не имеющих должных противопоказаний. Основными неоправданными причинами отводов и задержек вакцинации являются перинатальная энцефалопатия, врожденные пороки сердца, аллергические заболевания, анемия и некоторые хронические заболевания. Отсутствие осложнений и низкий процент поствакцинальных реакций (1%) у детей, в том числе с отклонениями в состоянии здоровья, подтверждают клиническую переносимость и безопасность вакцинации против коклюша.

В целях снижения заболеваемости коклюшем детей дошкольного возраста необходимо проводить контроль своевременного начала вакцинации от коклюша и соблюдения регламентированных НКПП интервалов между введением вакцин. Проведенное нами эпидемиологическое исследование «случай–контроль» подтверждает, что основным принципом для формирования полноценного защитного иммунитета от коклюшной инфекции у детей является введение обязательного полного первичного курса

вакцинации с завершением трех прививок в возрасте 10–12 мес и обязательный контроль за своевременным получением бустерной дозы не позже достижения ребенком 2 лет. При выполнении этих условий с большой уверенностью можно утверждать, что сформированный иммунитет против коклюша позволит защитить ребенка от заболевания до момента поступления в школу.

Кроме того, для стабилизации и последующего снижения заболеваемости коклюшной инфекцией в России необходимо ввести дополнительные бустерные дозы вакцины от коклюша в возрасте 6–7, 12–14 лет, вакцинацию взрослых каждые 10 лет, а также рассмотреть возможность введения вакцинации будущих матерей в каждую беременность на сроке 27–36 нед и обязательной вакцинации для медицинского персонала и сотрудников, предоставляющих услуги по уходу за детьми (первоочередное внимание следует уделять сотрудникам, имеющим непосредственный контакт с младенцами в возрасте 12 мес и младше).

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeung K.H.T., Duclos P., Nelson E.A.S., Hutubessy R.C.W. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(9): 974–80. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
2. Степенко А.В., Миндлина А.Я. Управление рисками развития эпидемического процесса коклюша: упущенные возможности и новые перспективы. *Медицинский альманах.* 2017; (4): 83–6.
3. Althouse B.M., Scarpino S.V. Asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. *BMC Med.* 2015; 13: 146. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12916-015-0382-8>
4. Skoff T.H., Kenyon C., Cocoros N., Liko J., Miller L., Kudish K., et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics.* 2015; 136(4): 635–41. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2015-1120>
5. Fedele G., Carollo M., Palazzo R., Stefanelli P., Pandolfi E., Gesualdo F., et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. *Infection.* 2017; 45(2): 171–8. DOI: <http://doi.org/10.1007/s15010-016-0943-6>
6. Kara E.O., Campbell H., Ribeiro S., Fry N.K., Litt D., Eletu S. Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36(2): 140–5. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001378>
7. Субботина К.А., Фельдблюм И.В., Кочергина Е.А., Лехтина Н.А. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(2): 27–33. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33>
8. Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинирование детей с неврологическими нарушениями (обзор литературы). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016; 15(2): 66–72. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-66-72>
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Давыдова И.В., Володин Н.Н., Вишнева Е.А. и др. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15(5): 376–89. DOI: <http://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1960>

10. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М., ред. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство.* М.: ГЕОТАР-Медиа; 2014.
11. Bergero P.E., Fabricius G., Hozbor D.F., Theeten H., Hens N. Potential impact of changes in the Schedule for primary diphtheria-tetanus toxoids-pertussis immunization as control strategy for pertussis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(2): e36–e42. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001752>
12. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2015; 90(35): 433–58.
13. Dabrera G., Amirhalingam G., Andrews N., Campbell H., Ribeiro S., Kara E., et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(3): 333–7. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciu821>
14. Amirhalingam G., Campbell H., Ribeiro S., Norman K.F., Ramsay M., Miller E., et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63(Suppl. 4): S236–43. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciw559>
15. Winter K., Cherry J.D., Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(1): 9–14. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciw633>
16. Petousis-Harris H., Walls T., Watson D., Paynter J., Graham P., Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open.* 2016; 6(4): e010911. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010911>

REFERENCES

1. Yeung K.H.T., Duclos P., Nelson E.A.S., Hutubessy R.C.W. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(9): 974–80. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
2. Stepenko A.V., Mindlina A.Ya. Risk management of the development of epidemiological whooping cough process: lost possibilities and new prospects. *Meditsinskiy al'manakh.* 2017; (4): 83–6. (in Russian)
3. Althouse B.M., Scarpino S.V. Asymptomatic transmission and the resurgence of Bordetella pertussis. *BMC Med.* 2015; 13: 146. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12916-015-0382-8>
4. Skoff T.H., Kenyon C., Cocoros N., Liko J., Miller L., Kudish K., et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics.* 2015; 136(4): 635–41. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2015-1120>
5. Fedele G., Carollo M., Palazzo R., Stefanelli P., Pandolfi E., Gesualdo F., et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. *Infection.* 2017; 45(2): 171–8. DOI: <http://doi.org/10.1007/s15010-016-0943-6>
6. Kara E.O., Campbell H., Ribeiro S., Fry N.K., Litt D., Eletu S. Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36(2): 140–5. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001378>
7. Subbotina K.A., Fel'dblyum I.V., Kochergina E.A., Lekhtina N.A. Epidemiological rationale for changing the strategy and tactics of vaccination of pertussis in current conditions. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2019; 18(2): 27–33. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33> (in Russian)
8. Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Vaccination for children with neurological and genetic violations (literature review). *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2016; 15(2): 66–72. DOI: <http://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-66-72> (in Russian)
9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Davydova I.V., Volodin N.N., Vishneva E.A., et al. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. *Pediatrics.*

cheskaya farmakologiya. 2018; 15(5): 376-89.

DOI: <http://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1960> (in Russian)

10. Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M., eds. *Vaccines and Vaccination. National Guidelines [Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
11. Bergero P.E., Fabricius G., Hozbor D.F., Theeten H., Hens N. Potential impact of changes in the Schedule for primary diphtheria-tetanus toxoids-pertussis immunization as control strategy for pertussis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(2): e36-e42. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001752>
12. Pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2015; 90(35): 433-58.
13. Dabrera G., Amirthalingam G., Andrews N., Campbell H., Ribeiro S., Kara E., et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(3): 333-7. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciu821>
14. Amirthalingam G., Campbell H., Ribeiro S., Norman K.F., Ramsay M., Miller E., et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63(Suppl. 4): S236-43. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciw559>
15. Winter K., Cherry J.D., Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(1): 9-14. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciw633>
16. Petousis-Harris H., Walls T., Watson D., Paynter J., Graham P., Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open.* 2016; 6(4): e010911. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010911>

Информация об авторе:

Ломоносова Алена Вячеславовна  — ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6280-4325>. E-mail: astepenko@rambler.ru

Information about the author:

Alena V. Lomonosova  — assistant, Department of epidemiology and evidence-based medicine, Public Health Institute named after F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6280-4325>. E-mail: astepenko@rambler.ru